



(19)

(11) Publication number: 11171800 A

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(21) Application number: 10266644

(51) Int'l. Cl.: C07B 57/00 C07C 29/74 C07C 37/68
C07C 45/79 C07C 49/657 C07C 49/83
C07C231/20 C07C233/58 C07F 15/06
C08B 37/00

(22) Application date: 21.09.98

(30) Priority: 03.10.97 JP 09271064
 (43) Date of application publication: 29.06.99
 (84) Designated contracting states:

(71) Applicant: DAICEL CHEM IND LTD
 (72) Inventor: OKAMOTO YOSHIO
YASHIMA EIJI
 (74) Representative:

**(54) RESOLVING AGENT FOR
OPTICAL ISOMER AND
PRODUCTION THEREOF**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a resolving agent for optical isomers having a high optical resolving capability originally equipped with the polysaccharide derivative, also equipped with a solvent resistance, and capable of being produced in short production processes and to provide a method for resolving the optical isomers.

SOLUTION: This resolving agent for optical isomers in which the surface of a polysaccharide derivative loaded on a carrier, or crushed or made as spherical particles, is covered with a polymer, is obtained by loading the polysaccharide derivative on the carrier and immobilizing the polysaccharide derivative on the carrier by coating the surface thereof with the polymer, or crushing the polysaccharide derivative or making the same of spherical particles and then covering the surface thereof with the polymer.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-171800

(43)公開日 平成11年(1999)6月29日

(51) Int.Cl.⁶
C 07 B 57/00
C 07 C 29/74
37/68
45/79
49/657

識別記号
3 1 0

F I
C 07 B 57/00
C 07 C 29/74
37/68
45/79
49/657

3 1 0

審査請求 未請求 請求項の数13 O.L (全 11 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平10-266644
(22)出願日 平成10年(1998)9月21日
(31)優先権主張番号 特願平9-271064
(32)優先日 平9(1997)10月3日
(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000002901
ダイセル化学工業株式会社
大阪府堺市鉄砲町1番地
(72)発明者 岡本 佳男
愛知県名古屋市東区矢田町2-66-222
(72)発明者 八島 栄次
愛知県西加茂郡三好町三好丘5-1-11,
3-1103
(74)代理人 弁理士 古谷 騰 (外3名)

(54)【発明の名称】 光学異性体用分離剤及びその製造法

(57)【要約】

【課題】 多糖誘導体本来の高い光学分割能力を有し、かつ耐溶剤性を兼ね備え、短工程で製造可能な光学異性体用分離剤及びその製造法、並びに光学異性体分離法の提供。

【解決手段】 多糖誘導体を担体に担持させた後、その表面を重合体で被覆することにより多糖誘導体を担体に固定化するか、あるいは多糖誘導体を破碎あるいは球状粒子化した後、その表面を重合体により被覆することによって、担体に担持された多糖誘導体、又は破碎あるいは球状粒子化された多糖誘導体の表面が重合体によって被覆された光学異性体用分離剤を得る。

2

導体を担体に固定化、あるいは多糖誘導体単独を耐溶剤化させて得られる光学異性体の分離に有用な分離剤及びその製造法、並びにそれを用いた光学異性体分離法に関するものである。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】従来から多糖類やその誘導体、例えばセルロースやアミロースのエステル又はカルバメート誘導体が高い光学分割能力を示すことはよく知られている。またこれらをシリカゲル上に物理的に吸着、担持させたクロマトグラフィー用分離剤が幅広い光学分割能、高い段数、耐久性を示す優れた分離剤であることも、よく知られている (Y. Okamoto, M. Kawashima and K. Hatada, J. Am. Chem. Soc., 106, 5357, 1984)。

【0003】しかしながらこれら分離剤は、多糖誘導体をシリカゲルに物理的な吸着によって担持させているために、多糖誘導体を溶解せしめる溶剤は、移動相等に使用することが出来ず、分離条件選択に制約があった。また試料を溶解する溶剤にも制限があり、移動相として使用可能な溶剤に対して溶解性の小さい試料では、特にクロマト分取時において大きな短所があった。さらに分離剤に強く吸着する汚染物質の洗浄においても、洗浄液が制限されるという欠点があった。これらの点から多糖誘導体を担持した分離剤で、かつ耐溶剤性を兼ね備えた分離剤が求められていた。

【0004】こういった問題を解決するために、多糖誘導体をシリカゲルに直接化学結合させる方法、あるいは多糖誘導体同士を架橋させる方法、あるいは先の両方の方法によって耐溶剤性を持たせる方法が考えられている (特開昭62-270602号、特開平4-202141号、特開平7-25904号、特開平7-138301号、特開平8-59702号各公報、W095/18833号、W096/27615号、W097/4011号、W097/49733号各明細書)。

【0005】しかしながらこれらの手法では、多糖誘導体を架橋あるいは化学結合させるために置換基上に未反応水酸基あるいは官能性基を導入する必要があり、多工程の製造工程が必要であるという欠点を有していた。

【0006】従って、多糖誘導体本来の高い光学分割能力を有し、かつ耐溶剤性を兼ね備え、短工程で製造可能な光学異性体用分離剤が望まれていた。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは多糖誘導体本来の高い光学分割能力を有し、かつ耐溶剤性を兼ね備え、短工程で製造可能な光学異性体用分離剤について、鋭意研究した結果、本発明に到達した。

【0008】即ち本発明は、担体に担持された多糖誘導体の表面が重合体によって被覆されていることを特徴とする光学異性体用分離剤及びその製造法を提供するものである。また本発明は、破碎あるいは球状粒子化された多糖誘導体の表面が重合体によって被覆されていること

【特許請求の範囲】

【請求項1】 担体に担持された多糖誘導体の表面が重合体によって被覆されていることを特徴とする光学異性体用分離剤。

【請求項2】 破碎あるいは球状粒子化された多糖誘導体の表面が重合体によって被覆されていることを特徴とする光学異性体用分離剤。

【請求項3】 担体の粒径が $0.1\text{ }\mu\text{m}$ ～ 10 mm 、孔径が $10\text{ }\text{\AA}$ ～ $100\text{ }\mu\text{m}$ である請求項1記載の光学異性体用分離剤。

【請求項4】 多糖誘導体が、1单糖当たり0.1個以上のエステル結合又はウレタン結合を有する多糖のエステル又はカルバメート誘導体である請求項1～3のいずれか一項に記載の光学異性体用分離剤。

【請求項5】 クロマトグラフィーに用いられる請求項1～4のいずれか一項に記載の光学異性体用分離剤。

【請求項6】 多糖誘導体を担体に担持させた後、その表面を重合体で被覆することにより多糖誘導体を担体に固定化することを特徴とする請求項1記載の光学異性体用分離剤の製造法。

【請求項7】 多糖誘導体を破碎あるいは球状粒子化した後、その表面を重合体により被覆することを特徴とする請求項2記載の光学異性体用分離剤の製造法。

【請求項8】 多糖誘導体上で重合性单量体を重合あるいは共重合させることで、重合体の被覆を形成することを特徴とする請求項6又は7記載の製造法。

【請求項9】 多糖誘導体上で多官能性架橋剤と多糖誘導体以外の多官能性化合物とを反応させ架橋することで、重合体の被覆を形成する請求項6又は7記載の製造法。

【請求項10】 重合性单量体がビニル基を含有する炭化水素化合物、メタクリル酸誘導体、アクリル酸誘導体及びケイ素を含有する化合物からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項8記載の製造法。

【請求項11】 多官能性架橋剤がジイソシアネート誘導体、ジカルボン酸あるいはその酸塩化物、ジエポキシ誘導体及びジビニル誘導体からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項9記載の製造法。

【請求項12】 多糖誘導体以外の多官能性化合物が、ポリオール、ポリアミン及びポリチオール化合物からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項9記載の製造法。

【請求項13】 請求項1～5のいずれか一項に記載の分離剤を用い、光学異性体を分離することを特徴とする光学異性体分離法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は光学異性体用分離剤及びその製造法、並びに光学異性体分離法に関し、特に重合体を多糖誘導体表面上に被覆させることで、多糖誘

50

を特徴とする光学異性体用分離剤及びその製造法を提供するものである。更に本発明は、上記分離剤を用い、光学異性体を分離することを特徴とする光学異性体分離法を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態を詳細に説明する。

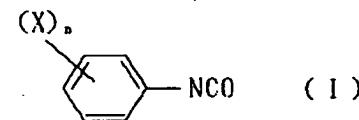
【0010】本発明における多糖とは、合成多糖、天然多糖及び天然物変成多糖のいずれかを問わず、光学活性であればいかなるものでもよいが、好ましくは結合様式の規則性の高いものが望ましい。例示すれば β -1,4-グルカン（セルロース）、 α -1,4-グルカン（アミロース、アミロペクチン）、 α -1,6-グルカン（デキストラン）、 β -1,6-グルカン（ブツラン）、 β -1,3-グルカン（例えばカードラン、シゾフィラン等）、 α -1,3-グルカン、 β -1,2-グルカン（CrownGall 多糖）、 β -1,4-ガラクトン、 β -1,4-マンナン、 α -1,6-マンナン、 β -1,2-フラクトン（イヌリン）、 β -2,6-フラクトン（レパン）、 β -1,4-キシラン、 β -1,3-キシラン、 β -1,4-キトサン、 α -1,4-N-アセチルキトサン（キチン）、ブルラン、アガロース、アルギン酸等であり、アミロースを含有する澱粉も含まれる。これらの中では、高純度の多糖を容易に入手できるセルロース、アミロース、 β -1,4-キシラン、 β -1,4-キトサン、キチン、 β -1,4-マンナン、イヌリン、カードラン等が好ましく、特にセルロース、アミロースが好ましい。

【0011】これらの多糖の数平均重合度（1分子中に含まれるピラノースあるいはフラノース環の平均数）は5以上、好ましくは10以上であり、特に上限はないが、500以下であることが取り扱いの容易さの点で望ましい。

【0012】本発明に用いられる多糖誘導体としては、上記のような多糖の水酸基の一部に該水酸基と反応しうる官能基を有する化合物を、従来公知の方法でエステル結合、ウレタン結合あるいはエーテル結合等させることにより誘導体化して得られる化合物が挙げられる。ここで水酸基と反応しうる官能基を有する化合物としては、イソシアニ酸誘導体、カルボン酸、エステル、酸ハライド、酸アミド、ハロゲン化物、エポキシ化合物、アルデヒド、アルコールあるいはその他脱離基を有する化合物であればいかなるものでもよく、これらの脂肪族、脂環族、芳香族、ヘテロ芳香族化合物を用いることができる。これらの化合物の中では、下記一般式（I）で表される化合物が特に好ましい。

【0013】

【化1】



【0014】（式中、Xはハロゲン原子又は炭素数1～3のアルキル基を示し、nは1～3の数を示す。）

本発明に用いられる多糖誘導体として特に好ましいものは、1単糖当たり0.1個以上のエステル結合又はウレタン結合を有する多糖のエステル又はカルバメート誘導体である。

【0015】本発明に用いられる担体としては、多孔質有機担体または多孔質無機担体が挙げられ、好ましくは多孔質無機担体である。多孔質有機担体として適当なものは、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート等からなる高分子物質であり、多孔質無機担体として適当なものは、シリカ、アルミナ、マグネシア、ガラス、カオリン、酸化チタン、ケイ酸塩、ヒドロキシアパタイトなどであり、特に好ましい担体はシリカゲルである。担体の粒径は0.1μm～10mm、好ましくは1μm～300μmであり、平均孔径は10Å～100μm、好ましくは50Å～50000Åである。担体としてシリカゲルを用いる場合、その表面は残存シラノールの影響を排除するために表面処理が施されていることが望ましいが、全く表面処理が施されていなくても問題ない。

【0016】本発明の光学異性体用分離剤は、多糖誘導体を担体に担持させた後、その表面を重合体で被覆することにより多糖誘導体を担体に固定化する方法、又は多糖誘導体を破碎あるいは球状粒子化した後、その表面を重合体により被覆する方法により製造することができる。

【0017】本発明において、担体上で多糖誘導体を固定化する場合には、多糖誘導体上において重合体を形成させる際に前もって担体上に多糖誘導体を担持させておかねばならない。なお、担体に担持する多糖誘導体の量は、担体に対して1～100重量%が好ましく、特には5～60重量%が望ましい。

【0018】本発明において、多糖誘導体を破碎あるいは球状粒子化する方法としては、従来知られた公知の方法で良い。得られた破碎状あるいは球状の多糖誘導体は、そのままあるいは分級し、粒度を揃えておくことが望ましい。多糖誘導体の粒径としては、0.1μm～10mmが好ましく、1μm～300μmが特に好ましい。

【0019】本発明において、多糖誘導体の表面を被覆する重合体は、多糖誘導体あるいは担体と化学結合していても、していないどちらでもよいが、多糖誘導体が持つ規則正しい構造を維持し、多糖誘導体が本来持つ高い光学分割能力を十分に発揮させるためには、重合体と多糖誘導体あるいは担体とは化学結合していない方が好ましい。

【0020】本発明において、重合体を多糖誘導体表面上に被覆させる方法としては、多糖誘導体上で重合性单量体を重合あるいは共重合させることにより重合体の被覆を形成させる方法、あるいは多糖誘導体上で多官能性架橋剤と多糖誘導体以外の多官能性化合物とを反応させ架橋することにより重合体の被覆を形成させる方法等が挙げられる。

【0021】本発明において用いられる重合性单量体としては、スチレン、ジビニルベンゼンなどのビニル基を含有する炭化水素化合物、メタクリル酸エステル、メタクリル酸アミド等のメタクリル酸誘導体、アクリル酸エステル、アクリル酸アミド等のアクリル酸誘導体、ケイ素を含有する化合物等が挙げられる。

【0022】また本発明において用いられる多官能性架橋剤としては、ジイソシアネート誘導体、ジカルボン酸あるいはその酸塩化物、ジエポキシ誘導体、ジビニル誘導体などがあげられる。また多糖誘導体以外の多官能性化合物としては、ポリオール、ポリアミン、ポリチオール化合物などの、多官能性架橋剤との反応により重合体を形成させることができ多官能性化合物が挙げられる。

【0023】本発明において重合体として好ましいものは、上記重合性单量体の単独重合体あるいは2種以上の共重合体であり、更に好ましいものは、スチレン、メタクリル酸誘導体、アクリル酸誘導体等の重合可能な不飽和二重結合を1個有する非架橋性单量体と、ジビニルベンゼン等の重合可能な不飽和二重結合を2個以上有する架橋性单量体との共重合体であり、特にスチレン-ジビニルベンゼン共重合体である。

【0024】本発明において多糖誘導体上で重合体を形成させるためには重合性单量体あるいは多官能性化合物を多糖誘導体上に塗布しておくことが望ましい。この際、重合性单量体の場合には反応開始剤、例えばラジカルイニシエーターなどを塗布時に共存させておいても、あるいは反応溶剤中に存在させてもどちらでも良い。また反応開始剤を用いずに、熱あるいは光照射により重合反応を開始させても良い。多官能性化合物の場合、多官能性架橋剤を塗布時に共存させても、せずに反応溶剤中に存在させておいても良い。

【0025】また本発明において、多糖誘導体上に重合体の被覆を形成するために、ポリスチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリメタクリル酸誘導体、ポリエステル、ポリエーテル、ポリシラン化合物などの重合体そのものを塗布あるいは化学結合させてもよい。

【0026】本発明において、多糖誘導体上に形成される重合体の皮膜は、多糖誘導体を固定化あるいは耐溶剤化させ、かつ多糖誘導体が本来持つ高い光学分割能力を維持できるものであれば特に限定されないが、皮膜を透過する物質を分子サイズによって制御できる多孔性膜が好ましく、特に比較的低分子量の光学異性体を選択的に

良く透過し、分子量の大きな多糖誘導体を透過させず固定化あるいは耐溶剤化できる多孔性皮膜が好ましい。このような多孔性皮膜を形成させるには、上記のような重合可能な不飽和二重結合を1個有する非架橋性单量体と、重合可能な不飽和二重結合を2個以上有する架橋性单量体との共重合体からなる皮膜が好ましく、特に非架橋性单量体／架橋性单量体（重量比）=1/10~10/1の割合で共重合させたものが好ましい。また、多糖誘導体とこれらの重合性单量体との割合は、重合性单量体／多糖誘導体（重量比）=1/1~1/100が好ましい。

【0027】本発明の光学異性体用分離剤は、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー用の分離剤として有用であるが、特に液体クロマトグラフィー用の分離剤として用いるのが好ましい。本発明の分離剤を、上記のようなクロマトグラフィー用の分離剤として用いることにより、各種の光学異性体を効率よく分離することができる。

【0028】

【発明の効果】本発明の分離剤は、多糖誘導体本来の高い光学分割能力を有し、かつ耐溶剤性を兼ね備えているため、各種の光学異性体の分離に有用である。

【0029】

【実施例】以下、本発明を実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0030】実施例1 セルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメートをシリカゲル上でスチレン-ジビニルベンゼン共重合体により固定化した分離剤の合成

① シリカゲル表面処理

多孔質シリカゲル（ダイソード株式会社製、SP-1000、粒径7μm、平均孔径1000Å）を公知の方法で、3-アミノプロピルトリエトキシシランと反応させることによりアミノプロピルシラン処理（APS処理）を施した。

【0031】② セルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメート(CDMPc)の合成

窒素雰囲気下、セルロース（メルク社製、ミクロクリスタリンアビセル）10gを乾燥ビリジン100ml中、3,5-ジメチルフェニルイソシアネート42gと100℃で48時間加熱攪拌を行った後、メタノール2リットルに注ぎ込んだ。析出した固体はグラスフィルターで濾取し、メタノールで数回の洗浄後、真空乾燥(80℃、5時間)を行った。

【0032】③ セルロースカルバメート誘導体のシリカゲルへの担持

上記②で得たセルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメート2.5gをテトラヒドロフラン(THF)20mlに溶解し、このポリマー-ドープを均一に、①のAPS処理されたシリカゲル7.5gに塗布した。塗布

後、十分にシリカゲル細孔へ多糖誘導体のポリマードープがしみこむのを待って、THFを留去した。得られた多糖誘導体ポリマー担持シリカゲルをメタノールで洗浄後、真空乾燥(80°C、2時間)を行った。

【0033】④ 多糖誘導体ポリマー担持シリカゲル上の重合体被覆形成及び多糖誘導体の固定化
スチレン(St)及びジビニルベンゼン(DVB)を表1に示す割合で用い、更にアゾーN,N'-ビス(イソブチロニトリル)(AIBN)を、AIBN/(St+DVB)=1/50(重量比)の割合で用い、これらSt、DVB及びAIBNを乾燥ヘキサンに溶解し、上記③で調製した多糖誘導体ポリマー担持シリカゲル10gに対して、それぞれの割合のSt-DVB-AIBN-ヘキサン溶液を均一に振りかけた。数時間の風乾によりヘキサンを留去した後、フラスコに入れ60°Cの湯浴中で20時間*

*重合を行った。

【0034】得られた多糖誘導体固定化分離剤を、グラスフィルター上でTHFを用い、St-DVB共重合体、多糖誘導体ポリマーが流れ落ちなくなるまで、洗浄を繰り返した。洗浄に用いたTHF可溶部重量から多糖誘導体固定化率を算出した。最後にメタノールで洗浄した後、真空乾燥(80°C、3時間)を行い、表1に示す5種類の多糖誘導体固定化分離剤1~5を得た。

【0035】表1に、分離剤1~5について、それぞれSt、DVB、ジビニルベンゼン(DVB)及びセルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメート(CDMPC)の使用比率と得られた固定化分離剤の多糖誘導体固定化率を示す。

【0036】

【表1】

分離剤名	(St+DVB)/CDMPC (重量%)	St/DVB (重量比)	CDMPC/分離剤 (重量%)	CDMPCの固定化率 (%)
分離剤1	20	1/1	16.1	85.8
分離剤2	20	2/1	14.7	73.4
分離剤3	30	1/1	18.1	96.8
分離剤4	30	2/1	14.0	74.6
分離剤5	40	1/1	16.1	86.1

【0037】実施例2 セルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメートをシリカゲル上でスチレン-ジビニルベンゼン共重合体により固定化した分離剤の合成

① シリカゲル表面処理

実施例1の①と同様にして多孔質シリカゲルにAPS処理を施した。

② セルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメート(CDMPC)の合成

実施例1の②と同様にしてセルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメートを得た。

③ セルロースカルバメート誘導体のシリカゲルへの担持

実施例1の③と同様の手法を用い、上記②で得たセルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメート2.0gを、①のAPS処理されたシリカゲル8.0gへ担持した。

【0038】④ 多糖誘導体ポリマー担持シリカゲル上の重合体被覆形成及び多糖誘導体の固定化

St及びDVBを表2に示す割合で用い、更にAIBN

を、AIBN/(St+DVB)=1/25(重量比)の割合で用い、これらSt、DVB及びAIBNを乾燥トルエン1.0mlに溶解し、上記③で調製した多糖誘導体ポリマー担持シリカゲル5gに対して、それぞれの割合のSt-DVB-AIBN-トルエン溶液を均一に振りかけた。窒素雰囲気下、フラスコを85°Cの油浴につけてメカニカルスターを用い、約30rpmの攪拌を行いながら70時間の重合を行った。得られた多糖誘導体固定化分離剤を、グラスフィルター上でアセトンを用い、St-DVB共重合体、多糖誘導体ポリマーが流れ落ちなくなるまで、洗浄を繰り返した。洗浄に用いたアセトン可溶部重量から多糖誘導体固定化率を算出した。最後にメタノールで洗浄した後、真空乾燥(80°C、3時間)を行い、表2に示す3種類の多糖誘導体固定化分離剤6~8を得た。

【0039】表2に、分離剤6~8について、それぞれSt、DVB及びCDMPCの使用比率と得られた固定化分離剤の多糖誘導体固定化率を示す。

【0040】

【表2】

9

10

分離剤名	(St+DVB) / CDMPC (重量%)	St / DVB (重量比)	CDMPC / 分離剤 (重量%)	CDMPCの固定化率 (%)
分離剤 6	90	1 / 1	20	100
分離剤 7	20	1 / 1	19.2	84
分離剤 8	10	1 / 2	7.6	28

【0041】実施例3 セルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメートをシリカゲル上でスチレン-ジビニルベンゼン共重合体により固定化した分離剤の合成

① シリカゲル表面処理

実施例1の①と同様にして多孔質シリカゲルにAPS処理を施した。

② セルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメート(CDMPC)の合成

実施例1の②と同様にしてセルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメートを得た。

③ セルロースカルバメート誘導体のシリカゲルへの担持

実施例1の③と同様にして、上記②で得たセルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメートの、①のAPS処理されたシリカゲルへの担持を行った。

【0042】④ 多糖誘導体ポリマー担持シリカゲル上の重合体被覆形成及び多糖誘導体の固定化

St及びDVBをSt / DVB = 1 / 1 (重量比)の割合で用い、更にAIBNを、AIBN / (St + DVB) = 1 / 25 (重量比)の割合で用い、これらSt、DVB及びAIBNを乾燥トルエン1.0mlに溶解し、上記③で調製した多糖誘導体ポリマー担持シリカゲル5gに対して、(St + DVB) / CDMPC = 30重量%の割合でSt - DVB - AIBN - トルエン溶液を均一に振りかけた。窒素雰囲気下、精製水50mlにポリオキシエチレン(20)ソルビタンラウレートを数滴加えた水溶液をフラスコに注ぎ込み、上記多糖誘導体ポリマー担持シリカゲルにSt - DVB - AIBN - トルエン溶液を均一に振りかけたものを良く分散させた後、85℃の油浴についてメカニカルスターラーを用い、約75rpmの攪拌を行なが70時間の重合を行った。

【0043】得られた多糖誘導体固定化分離剤を、グラスフィルター上で、精製水で十分に洗浄後、アセトンを用いSt - DVB共重合体、多糖誘導体ポリマーが流れ落ちなくなるまで洗浄を繰り返した。洗浄に用いたアセトン可溶部重量から多糖誘導体固定化率を算出した。最後にメタノールで洗浄した後、真空乾燥(80℃、3時間)を行い、多糖誘導体固定化分離剤(以下、分離剤9という)を得た。この結果、得られた分離剤9は、CDMPC / 分離剤 = 19重量%、CDMPCの固定化率 = 90%であることがわかった。

【0044】比較例1 セルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメートをシリカゲル上に物理的吸着により担持した分離剤の調製

実施例1の③セルロースカルバメート誘導体のシリカゲルへの担持と全く同様の手法により、セルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメートをシリカゲル上に物理的吸着により担持した分離剤を得た。

【0045】すなわち実施例1の②セルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメート(CDMPC)の合成で得られたセルローストリス(3,5-ジメチルフェニル)カルバメート2.5gをテトラヒドロフラン(THF)20mlに溶解し、このポリマードープを均一に実施例1の①のAPS処理されたシリカゲル7.5gに塗布した。塗布後、十分にシリカゲル細孔へ多糖誘導体のポリマードープがしみ込むのを待って、THFを留去した。得られた多糖誘導体ポリマー担持シリカゲルをメタノールで洗浄後、真空乾燥(80℃、2時間)を行い、分離剤を得た(以下、比較分離剤1という)。

【0046】比較例2 多糖誘導体同士及び多糖誘導体とシリカゲルの両方を架橋させて、シリカゲルに多糖誘導体を固定化した分離剤の調製

グルコース単位で約0.9から1.0個のトリチル基が反応したトリチルセルロース1.8gをTHFに溶かし、実施例1の①で示したAPS処理を施したシリカゲル6.0gに均一に振りかけ、溶剤を留去してトリチルセルロースを担持した。これにメタノール75ml、濃塩酸0.75mlを注ぎ、一晩室温に放置してトリチル基を除去し、濾取後、メタノールで洗浄した。これにメタノール75ml、トリエチルアミン0.75mlを注ぎ、5分間攪拌して再度濾取し、メタノールで洗浄後、真空乾燥(80℃、3時間)を行った。

【0047】窒素雰囲気下、上記で得たセルロース吸着シリカゲル3.4gへ、乾燥トルエン6.5mlに4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート49.3mgを溶かした溶液を加え、さらに乾燥ピリジン2.5mlを加えて60℃で加熱攪拌した。5時間後、乾燥ピリジン20mlを注いでから、3,5-ジメチルフェニルイソシアネート0.75mlを加え、110℃に加熱した。18時間後、グラスフィルターで濾取し、THF、メタノール、エタノール、ヘキサンで順次洗浄を行った後、真空乾燥(80℃、3時間)によって多糖誘導体同士及び多糖誘導体とシリカゲルの両方を架橋させて、シリカゲルに多糖誘導体を固定化した分離剤を得た(以下、比較分離剤2という)。シリカゲルへのセルロース担持量は約18%であった(セルロース中グルコ

11

ース単位の水酸基3個のうち、2.5個がカルバモイル化されているとして計算)。

【0048】比較例3 多糖誘導体同士のみの架橋によってシリカゲルに多糖誘導体を固定化した分離剤の調製
① シリカゲル表面不活性化処理

実施例1の①のAPS処理シリカゲル 200gを塩化メチレン1.0リットル中、室温で3,5-ジメチルフェニルイソシアネート15mlと1.5時間反応させた。これをグラスフィルターで濾取し、塩化メチレン/メタノール=2/1、及び塩化メチレン、エタノール、アセトン、ヘキサンで順次洗浄した後、真空乾燥を行った。

【0049】② セルロース-6-ヒドロキシ-2,3-ビス(3,5-ジメチルフェニルイソシアネート)の合成
窒素雰囲気下、グルコース単位で約0.9から1.0個のトリチル基が反応したトリチルセルロース4.0gを乾燥ビリジンに溶かし、3,5-ジメチルフェニルイソシアネート10mlを加えて100℃で25時間加熱攪拌した後、メタノール700mlを注ぎ込んだ。析出した固体を濾取し、エタノール、ヘキサンで洗浄して乾燥した後、濃塩酸入りメタノール中で攪拌し、トリチル基を外した。固体を濾取し、エタノール、ヘキサンで洗浄、乾燥し、セルロース-6-ヒドロキシ-2,3-ビス(3,5-ジメチルフェニルイソシアネート)を得た。

【0050】③ セルロース誘導体が担持されたシリカゲルの調製

②で得たセルロース誘導体1.5gを8mlのTHFに溶解し、これを①の表面不活性化処理シリカゲル5.7gへ均一に降りかけ、塗布した。溶剤を留去した後、メタノール、エタノール、ヘキサンで順次洗浄し、セルロース誘導体が担持されたシリカゲルを得た。

【0051】④ セルロース誘導体同士のみの架橋反応によるシリカゲルへの固定化

上記③で得たセルロース誘導体が担持されたシリカゲル*

$$\text{分離係数 } (\alpha) = \frac{\text{より強く吸着される対掌体の容量比}}{\text{より弱く吸着される対掌体の容量比}}$$

【0056】

12

* 6.7gへ、乾燥トルエン35mlを加え、さらにジフェニルメタンジイソシアネート110mgを加えて、110℃で6時間加熱攪拌した。反応終了後、濾取し、THF、メタノール、エタノール、ヘキサンで順次洗浄した後、真空乾燥を行い、セルロース誘導体同士のみの架橋反応によってシリカゲルへ固定化された分離剤を得た。

【0052】⑤ シリカゲルに固定化された多糖誘導体の未反応水酸基の修飾

上記④で得た分離剤へ、乾燥トルエン25ml、乾燥ビリジン15mlを加え、さらに3,5-ジメチルフェニルイソシアネート0.5mlを加えて、110℃で15時間加熱攪拌した。反応終了後、濾取し、THF、メタノール、エタノール、ヘキサンで順次洗浄した後、真空乾燥を行い、シリカゲルへ固定化された多糖誘導体の未反応水酸基のカルバモイル化を行い、分離剤を得た(以下、比較分離剤3という)。シリカゲルへのセルロース誘導体担持量は約19%であった(セルロース中グルコース単位の水酸基3個のうち、2.5個がカルバモイル化されているとして計算)。

【0053】応用例1

実施例1で調製した分離剤1~5、及び比較例1で調製した比較分離剤1を充填剤として用い、長さ25cm、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。

【0054】このカラムを用い、液体クロマトグラフィー法により表3に示す各種ラセミ体化合物の光学分割を行った。分析条件は、移動相:ヘキサン/2-プロパノール=90/10、流速:0.1ml/min、温度:25℃、検出:254nmで行った。結果を表3に示す。なお、表中の分離係数(α)は、以下の式により求めた値である。

【0055】

【数1】

【表3】

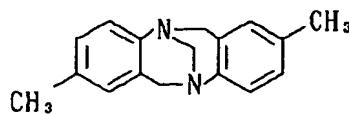
分離剤 ラセミ体	分離係数 α 値					
	分離剤1	分離剤2	分離剤3	分離剤4	分離剤5	比較 分離剤1
ラセミ体1 * ¹	1.25	1.32	1.18	1.24	1.14	1.32
ラセミ体2 * ²	1.86	1.82	1.88	1.75	1.88	1.68
ラセミ体3 * ³	2.73	3.12	2.79	2.65	2.67	2.59
ラセミ体4 * ⁴	1.17	1.25	1.21	1.23	1.22	1.34
ラセミ体5 * ⁵	Ca. 1	Ca. 1	Ca. 1	Ca. 1	Ca. 1	Ca. 1
ラセミ体6 * ⁶	1.24	1.15	1.14	1.18	1.12	1.15
ラセミ体7 * ⁷	1.29	1.27	1.25	1.25	1.21	1.41
ラセミ体8 * ⁸	1.42	1.43	1.51	1.40	1.44	1.58
ラセミ体9 * ⁹	1.99	2.13	2.02	2.16	2.03	3.17
ラセミ体10 * ¹⁰	2.27	3.12	2.01	2.50	2.08	1.83

【0057】

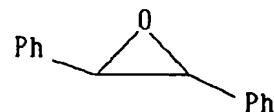
【化2】

注)

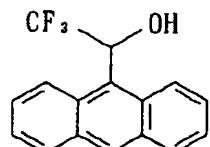
*1：ラセミ体1



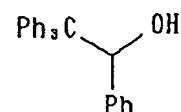
*2：ラセミ体2



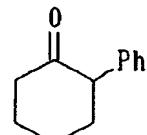
*3：ラセミ体3



*4：ラセミ体4

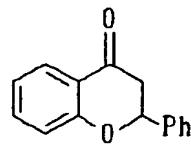


*5：ラセミ体5

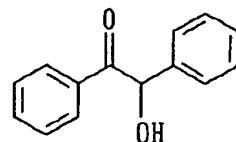


*6：ラセミ体6

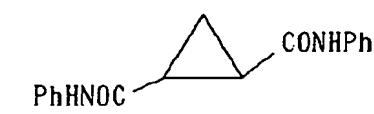
*7：ラセミ体7



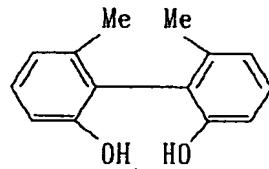
*8：ラセミ体8



*9：ラセミ体9



*10：ラセミ体10



(上記一連の式中、Phはフェニル基、Meはメチル基を示す。)

【0058】応用例2

比較例2で調製した比較分離剤2を充填剤として用い、長さ10cm、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。このカラムを用い、液体クロマトグラフィー法により表4に示す各種ラセミ体化合物の光学分割を行った。

【0059】分析条件は、移動相；ヘキサン/2-プロパノール=90/10、流速；0.4ml/min、温度；25℃、検出；254nmで行った。結果を応用例1で良好な結果を

示した本発明の分離剤2とともに表4に示す。

【0060】応用例3

比較例3で調製した比較分離剤3を充填剤として用い、長さ25cm、内径0.46cmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用分離カラムを作製した。このカラムを用い、液体クロマトグラフィー法により表4に示す各種ラセミ体化合物の光学分割を行った。

【0061】分析条件は、移動相；ヘキサン/2-プロパノール=90/10、流速；1.0 ml/min、温度；25℃、

検出；254nm で行った。結果を表4に示す。

*【表4】

【0062】

*

分離剤 ラセミ体	分離係数 α 値		
	分離剤2	比較分離剤2	比較分離剤3
ラセミ体1 *1	1.32	1.30	1.61
ラセミ体3 *1	3.12	1.55	2.06
ラセミ体6 *1	1.15	1.14	1.25
ラセミ体7 *1	1.27	1.0	1.13
ラセミ体8 *1	1.43	1.0	1.16

【0063】注)

*1：ラセミ体は表3と同じものを用いた。

【0064】応用例4

実施例2及び3で調製した分離剤6～9を充填剤として

※法により表5に示す各種ラセミ体化合物の光学分割を行った。分析条件は、移動相；ヘキサン／2-プロパノール=90/10、流速；1.0ml/min、温度；25°C、検出；

254nm で行った。結果を表5に示す。

用い、応用例1と同様にして光学異性体用分離カラムを作製した。このカラムを用い、液体クロマトグラフィー※

【表5】

分離剤 ラセミ体	分離係数 α 値			
	分離剤6	分離剤7	分離剤8	分離剤9
ラセミ体1 *1	1.29	1.43	1.31	1.24
ラセミ体2 *1	1.36	1.33	1.42	1.72
ラセミ体3 *1	2.31	2.21	2.23	2.45
ラセミ体5 *1	1.0	1.0	1.0	1.0
ラセミ体6 *1	1.19	1.22	1.15	1.15
ラセミ体7 *1	1.17	1.21	1.35	1.19
ラセミ体8 *1	1.54	1.44	1.61	1.40

【0066】注)

*1：ラセミ体は表3と同じものを用いた。

【0067】応用例5

実施例2で調製した分離剤6及び比較例1で調製した比較分離剤1を充填剤として用い、応用例1と同様にして、長さ25cm、内径1.0cm の光学異性体用分離カラムを作製した。このカラムを用い、下記に示す通液条件で各移動相溶剤を通液し、充填剤からの溶出物の量を下記方法で測定した。結果を表6に示す。

【0068】<通液条件>

① ヘキサン／2-プロパノール=90/10、流速；4.7 ml/min、温度；25°C、流量；1.2 L

② ヘキサン／変性エタノール (エタノールを2-プロパノールで変性させた溶剤(溶剤組成はエタノール；85.5%、2-プロパノール13.4%、メタノール1.1%))=75/25、流速；4.7ml/min、温度；40°C、流量；1.2 L

①の通液を行った後、続けて②の通液を行った。

【0069】<溶出物の測定方法>カラムからの排出液をエバボレーター (減圧度；約20mmHg) を用い、湯温40°Cで溶剤留去を行い、濃縮残渣を得、その重量を測定した。

【0070】

【表6】

19

20

分離剤 通液溶剤	溶出物の量 (mg)	
	分離剤6	比較分離剤1
① ヘキサン/2-プロパノール=90/10	0.9	12.8
② ヘキサン/変性エタノール=75/25	0.9	7.2

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

C 0 7 C 49/83

231/20

233/58

C 0 7 F 15/06

C 0 8 B 37/00

// C 0 7 M 7:00

識別記号

F I

C 0 7 C 49/83

Z

231/20

233/58

C 0 7 F 15/06

C 0 8 B 37/00

Z

Reprinted from the Journal of the American Chemical Society, 1984, 106, 5357.
Copyright © 1984 by the American Chemical Society and reprinted by permission of the copyright owner.

**Useful Chiral Packing Materials for High-Performance
Liquid Chromatographic Resolution of Enantiomers:
Phenylcarbamates of Polysaccharides Coated on Silica
Gel¹**

Yoshio Okamoto,* Mitsunobu Kawashima, and
Koichi Hatada

*Department of Chemistry
Faculty of Engineering Science, Osaka University
Toyonaka, Osaka 560, Japan*

Received April 30, 1984

Resolution of enantiomers by liquid chromatography on chiral stationary phases has become a practically useful method for obtaining optical isomers and determining their purities.² Microcrystalline cellulose triacetate, which is prepared by heterogeneous acetylation,³ is a useful stationary phase and has been widely employed for the resolution of aromatic compounds.⁴

(1) *Chromatographic Resolution 7. Part 6:* ref 5.

(2) (a) Blaschke, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1980, 19, 13. (b) Pirkle, W.; Finn, J. "Asymmetric Synthesis"; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, 1983; Vol. 1, p 87.

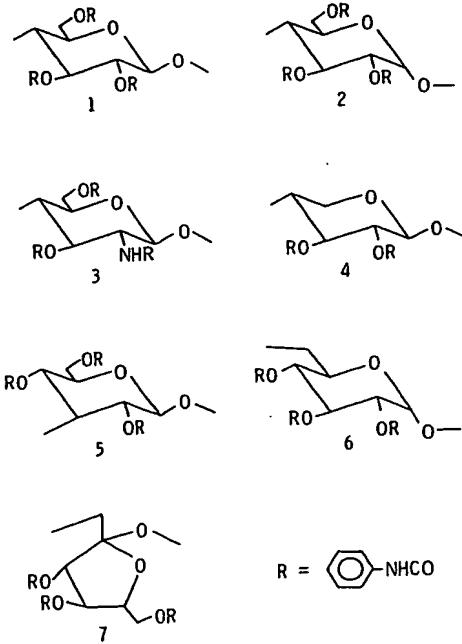
(3) (a) Hesse, G.; Hagel, R. *Chromatographia*, 1973, 6, 277. (b) Hesse, G.; Hagel, R. *Liebigs Ann. Chem.* 1976, 996.

Table I. Chromatographic Resolution of 8–10 and DPO on Phenylcarbamates (1–7) of Polysaccharides^a

column	8			9			10			DPO ^b		
	<i>k</i> _{1'}	α	Rs									
1	1.42 (-)	1.47	1.38	1.02 (+)	1.39	1.73	2.24 (+)	1.31	0.75	0.85 (+)	1.53	2.00
2	0.61	1.00		0.77 (+)	1.28	1.10	1.80 (-)	1.28	0.87	0.39 (+)	1.46	1.29
3	0.55 (-)	2.25	2.97	1.19	1.00		4.90 (+)	=1		0.68 (+)	1.37	1.39
4	1.25 (-)	2.69	2.67	0.67 (-)	1.26	1.00	3.27 (-)	1.17	0.72	0.32 (+)	1.45	1.17
5	0.61 (+)	=1		0.67 (+)	1.23		2.30 (+)	=1		0.23 (+)	1.41	1.15
6	0.59	1.00		0.67 (+)	1.13	0.49	3.39 (-)	2.32	2.64	0.29	1.00	
7	0.66	1.00		0.71 (-)	=1		3.32 (+)	1.51	1.96	0.29	1.00	

^a Conditions are shown in Figure 1; *k*_{1'} (capacity factor for less retained enantiomer) = (retention time - dead time)/dead time, α (separation factor) = (capacity factor for more retained enantiomer)/*k*_{1'}, Rs (resolution factor) = 2 × (distance of the two peak positions)/(sum of bandwidths of the two peaks). ^b *trans*-2,3-Diphenyloxirane.

Hesse and Hagel stated that its chiral recognition capability was substantially reduced once the triacetate was dissolved in a solvent.³ However, we found that cellulose triacetate adsorbed on silica gel from solution showed a chiral recognition capability completely different from that of microcrystalline cellulose triacetate;⁵ enantiomers of Tröger base were eluted in reversed order on the two triacetate columns. In this communication, we wish to report chiral packing materials for high-performance liquid chromatography (HPLC) prepared with phenylcarbamates of various polysaccharides: cellulose (1), amylose (2), chitosan (3), xylan (4), curdlan (5), dextran (6), and inulin (7). Some of the packing materials showed remarkable resolution ability and high durability.



The phenylcarbamates 1–7 were prepared by the reaction of a large excess of phenyl isocyanate with the corresponding polysaccharides in pyridine at about 100 °C. Elemental analysis, ¹H NMR, and IR spectra indicate that almost all hydroxy groups of the polysaccharides were converted into urethane bonds. Macroporous silica gel (Merck, LiChrospher SI 4000, 10 μm) was treated with a large excess of (3-aminopropyl)triethoxysilane and coated with about 20 wt % of a phenylcarbamate in the same manner as described in the previous paper.⁶ The packing ma-

(4) (a) Häkli, H.; Mintas, M.; Mannschreck, A. *Chem. Ber.* 1979, 112, 2028. (b) Schlögl, K.; Widholm, W. *Ibid.* 1982, 115, 3042. (c) Koller, H.; Rimböck, K.-H.; Mannschreck, A. *J. Chromatogr.* 1983, 282, 89 and references cited therein.

(5) Okamoto, Y.; Kawashima, M.; Hatada, K. *Chem. Lett.* 1984, 739. A similar result has also been obtained by the researchers of Daicel Chemical Industries Ltd.: Shibata, T.; Nakamura, H.; Okamoto, I.; Namikoshi, H. 49th National Meeting of the Chemical Society of Japan, Tokyo, April 1984, Abstr. No. 2M42.

(6) Okamoto, Y.; Honda, S.; Okamoto, I.; Yuki, H.; Murata, S.; Noyori, R.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 6971.

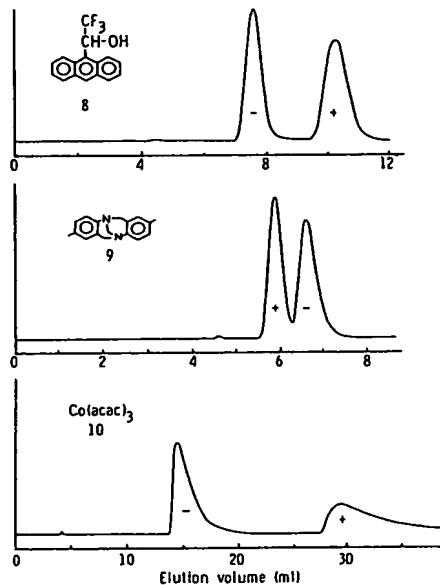


Figure 1. Chromatographic resolution of 8, 9, and 10 on the columns of 1, 2, and 6, respectively. Columns 25 × 0.46 (i.d.) cm; eluant, hexane-2-propanol (90:10) (0.5 mL min⁻¹); temperature 25 °C.

terials thus obtained were packed in a stainless steel column (25 × 0.46 (i.d.) cm) by the slurry method.⁷

Figure 1 shows the chromatograms of resolution of 1-(9-anthryl)-2,2,2-trifluoroethanol (8), Tröger base (9), and cobalt(III) tris(acetylacetonate) (Co(acac)₃, 10) on columns of 1, 2, and 6, respectively; the results of resolution of these compounds and *trans*-2,3-diphenyloxirane (DPO) on the phenylcarbamate columns are summarized in Table I. The chiral discrimination of the stationary phases was highly dependent on the polysaccharides; 1 and 4 resolved all the racemic compounds in Table I, while 7 resolved only 10 with a high efficiency. It is noted that 4 and 6 showed remarkable chiral discrimination against 8 and 10, respectively. The resolution of 8 has been achieved on the chiral stationary phases derived from phenylglycine⁸ and (+)-poly(triphenylmethyl methacrylate),⁶ which showed α = 1.33 and 1.67, respectively. Complex 10 has been resolved on several chiral stationary phases.⁹ The separation described here seems to be the most effective one. The cellulose triacetate coated on silica gel can separate 9 and DPO, but not 8 and 10.⁵

Besides the compounds listed in Table I, the column of 1 resolved many of the racemic compounds that were separable on (+)-poly(triphenylmethyl methacrylate).⁶ This column also exhibited resolving power for 9 (*k*_{1'} = 1.30 (+), α = 1.21, Rs = 0.9)

(7) The columns had 4000–7000 theoretical plates for a weakly retained compound. The chromatography was accomplished on a JASCO TRIOTAR II chromatograph equipped with a UV detector and a JASCO DIP-181C polarimeter detector (365 nm, cell 5 cm × 0.30 (i.d.) cm).

(8) Pirkle, W. H.; Finn, J. M. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2935.

(9) Okamoto, Y.; Honda, S.; Yashima, E.; Yuki, H. *Chem. Lett.* 1983, 1221 and references therein.

and PO ($k_1' = 1.85 (+)$, $\alpha = 1.31$, $R_s = 1.58$) using a mixture of ethanol-water (70:30) as eluant.¹⁰ However, in most cases, hexane-2-propanol mixtures were better eluants than ethanol-water mixtures, suggesting that the hydrogen bond and/or dipole-dipole interaction between the stationary phase and racemic compounds play an important role for chiral discrimination. All the packing materials were quite stable under the experimental conditions shown in Figure 1.¹¹ Phenylcarbamate¹² of β -cyclodextrin was also adsorbed on silica gel and employed as a chiral stationary phase using hexane-2-propanol (99:1) as eluant. No separation was observed with a UV detector, although partial separation was found with a polarimeter detector. This suggests that higher order structures of polysaccharides may be important for effective chiral discrimination.

The present results in addition to the previous one⁵ indicate that the various derivatives of polysaccharides will provide useful chiral packing materials especially when they are coated on silica gel.

(10) The column was stable for at least 2 days in this eluant.

(11) The columns were not damaged by water present in hexane-2-propanol mixtures. The phenylcarbamates of low molecular weight may be soluble in ethanol-water mixtures.

(12) This was prepared in the same manner as in the cases of polysaccharides. Elemental analysis indicated that all hydroxy groups were converted into phenylcarbamate groups.